·论著·

胰岛素抵抗代谢评分与慢性心力衰竭患者不良预后的相关性研究

阴秋果，秦欣童，张议丹，姜鹏，郭平，贾兴泰，简立国*

450000 河南省郑州市，郑州大学第二附属医院心血管内科

*通信作者：简立国，主任医师；E-mail：sahjlg@zzu.edu.cn

【摘要】 **背景** 胰岛素抵抗（IR）与心血管疾病的发生、发展关系密切，目前多项研究已经证实了 IR 在心力衰竭（HF）患者中非常普遍，并与不良心血管结局有关，而反映 IR 的指标——胰岛素抵抗代谢评分（Mets-IR）与慢性心力衰竭（CHF）患者不良预后之间的关联目前尚不清楚。**目的** 分析 Mets-IR 与 CHF 患者不良预后之间的相关性。**方法** 本研究为回顾性研究，选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月在郑州大学第二附属医院心血管内科确诊为 CHF 的患者 313 例为研究对象。根据是否发生全因死亡将患者分为两组：全因死亡组（61 例）和对照组（252 例）。将 Mets-IR 作为分类变量进行分析，以中位数将 Mets-IR 分为两类：低水平 Mets-IR（Mets-IR<37.28）和高水平 Mets-IR（Mets-IR ≥ 37.28）。收集患者基线资料，其中包括 Mets-IR 及其年龄、血清生物标志物和超声心动图指标，随访截至 2022-12-31。通过本院电子病历系统或电话随访收集患者预后情况，主要终点事件为全因死亡，次要终点事件为因 HF 再入院。不同水平 Mets-IR 患者全因死亡及因 HF 再入院的生存曲线采用 Kaplan-Meier 图和 Log-rank 检验进行分析。应用 Cox 比例风险回归模型分析 Mets-IR 与全因死亡及因 HF 再入院风险的相关性。构建受试者工作特征（ROC）曲线，分析 Mets-IR 对 CHF 患者全因死亡及因 HF 再入院风险的预测价值。**结果** 中位随访时间 25.0（9.0，28.5）个月，313 例 CHF 患者中出现全因死亡 61 例（19.5%）、因 HF 再入院 121 例（38.7%）。全因死亡组患者年龄、空腹血糖、Mets-IR、N 末端 B 型钠尿肽前体、血尿酸、中性粒细胞计数、红细胞分布宽度、心房颤动、高血压、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、美国纽约心脏病学会（NYHA）分级高于对照组，舒张压、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、白蛋白、血红蛋白、血钠、左心室射血分数、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）/ 血管紧张素受体拮抗剂（ARB）/ 血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂（ARNI）低于对照组（$P<0.05$）。Log-rank 检验结果显示，高水平 Mets-IR 患者的全因死亡率及因 HF 再入院率均高于低水平 Mets-IR 患者（$P<0.001$）。调整多个混杂因素后的 Cox 比例风险回归分析结果显示，与低水平 Mets-IR 患者相比，高水平 Mets-IR 患者全因死亡风险（HR=2.90，95%CI=1.51~5.54，P=0.001）、因 HF 再入院风险（HR=1.55，95%CI=1.04~2.30，P=0.030）均升高。Mets-IR 预测全因死亡风险、因 HF 再入院风险的 ROC 曲线下面积分别为 0.68（95%CI=0.62~0.75）、0.62（95%CI=0.55~0.68）。**结论** Mets-IR 水平升高可能会增加 CHF 患者的全因死亡及因 HF 再入院风险，可用于 CHF 患者的危险分层。

【关键词】 慢性心力衰竭；胰岛素抵抗代谢评分；全因死亡；因心力衰竭再入院；不良预后；回顾性研究；Cox 比例风险回归

【中图分类号】 R 541.6 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0892

Correlation between Insulin Resistance Metabolic Score and Poor Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure

YIN Qiuguo，*QIN Xintong*，*ZHANG Yidan*，*JIANG Peng*，*GUO Ping*，*JIA Xingtai*，*JIAN Liguo**

Department of Cardiology，*the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University*，*Zhengzhou 450000*，*China*

**Corresponding author*：*JIAN Liguo*，*Chief physician*；*E-mail*：*sahjlg@zzu.edu.cn*

基金项目：河南省医学科技攻关计划项目（LHGJ20200398）

引用本文：阴秋果，秦欣童，张议丹，等 . 胰岛素抵抗代谢评分与慢性心力衰竭患者不良预后的相关性研究［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0892.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

YIN Q G，QIN X T，ZHANG Y D，et al. Correlation between insulin resistance metabolic score and poor prognosis in patients with chronic heart failure［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

© Chinese General Practice Publishing House Co.，Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

【Abstract】 **Background** Insulin resistance (IR) is closely related to the development and progression of cardiovascular disease, and several studies have now demonstrated that IR is highly prevalent in patients with heart failure (HF) and is associated with adverse cardiovascular outcomes, whereas the association between the Metabolic Score of Insulin Resistance (Mets-IR), an indicator reflecting IR, and the poor prognosis in patients with chronic heart failure (CHF) is currently unknown. **Objective** To analyse the correlation between Mets-IR and poor prognosis in patients with CHF. **Methods** This was a retrospective study, and 313 patients who were diagnosed with CHF in the Department of Cardiovascular Medicine of the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to January 2021 were selected as study subjects. The patients were divided into two groups according to whether all-cause mortality occurred: the all-cause mortality group (61 cases) and the control group (252 cases). Mets-IR was analysed as a categorical variable, and Mets-IR was classified into two categories by median: low level Mets-IR (Mets-IR<37.28) and high level Mets-IR (Mets-IR ≥ 37.28). Patients' baseline data, which included Mets-IR and their age, serum biomarkers and echocardiographic indices, were collected and followed up until 2022-12-31, and patients' prognosis was collected through our electronic medical record system or telephone follow-up, with the primary endpoint event being all-cause mortality and the secondary endpoint event being readmission for HF. Survival curves for all-cause death and readmission due to HF in patients with different levels of Mets-IR were analysed using Kaplan-Meier plots and Log-rank tests. Cox proportional risk regression model was applied to analyse the correlation between Mets-IR and the risk of all-cause death and readmission due to HF. Subject work characteristics (ROC) curves were constructed to analyse the predictive value of Mets-IR for the risk of all-cause mortality and readmission due to HF in CHF patients. **Results** At a median follow-up of 25.0 (9.0, 28.5) months, 61 (19.5%) all-cause deaths and 121 (38.7%) readmissions for HF occurred in 313 CHF patients.Patients in the all-cause mortality group had higher age, fasting glucose, Mets-IR, N-terminal B-type natriuretic peptide precursor, blood uric acid, neutrophil count, erythrocyte distribution width, atrial fibrillation, hypertension, diuretics, aldosterone receptor antagonist, and New York Heart Association (NYHA) classification than controls, and diastolic blood pressure, triacylglycerol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol, albumin, haemoglobin, blood sodium, left ventricular ejection fraction, and angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) /angiotensin receptor antagonist (ARB) /angiotensin receptor-enkephalinase inhibitor (ARNI) were lower than those of the control group (P<0.05).The results of the log-rank test showed that the all-cause mortality rate and the readmission rate due to HF were both higher in the patients with high-level Mets-IR than those with low-level Mets-IR (P<0.001). Cox proportional risk regression analysis after adjusting for several confounders showed that compared with low-level Mets-IR patients, high-level Mets-IR patients had higher risks of all-cause mortality (HR=2.90, 95%CI=1.51-5.54, P=0.001) and readmission for HF (HR=1.55, 95%CI=1.04-2.30, P=0.030). The area under the ROC curve for Mets-IR to predict the risk of all-cause mortality and the risk of readmission due to HF were 0.68 (95%CI=0.62-0.75) and 0.62 (95%CI=0.55-0.68). **Conclusion** Elevated Mets-IR levels may increase the risk of all-cause mortality and readmission due to HF in patients with CHF, and can be used for risk stratification of CHF patients.

【Key words】 Chronic heart failure; Insulin resistance metabolic score; All-cause mortality; Readmission for heart failure; Retrospective study; Poor prognosis; Cox proportional risk regression model

心力衰竭（HF）是一种复杂的临床综合征，由于死亡率高和频繁住院，HF日益加重医疗保健费用负担。据估计，全世界有64万人患有HF，且由于人口的增长和老龄化，HF患者数仍在持续上升[1]。因此，早期识别高危患者以实施不同强度的个体化干预是必要的。有研究表明代谢综合征导致HF的发生风险增加两倍[2]。胰岛素抵抗（IR）是代谢综合征的组成部分，在HF患者中非常普遍（高达60%），并与不良心血管结局有关[3-4]。心肌在IR的情况下利用游离脂肪酸和较少的葡萄糖[5]，这种代谢不规则增加了压力超负荷或缺血的脆弱性。此外，IR导致血管紧张素Ⅱ刺激的细胞外信号调节激酶1和2的活化增加[6]。高胰岛素－正血糖钳夹方法是诊断IR的金标准，然而，由于该技术耗时大、成本高、复杂，难以在实际临床环境和大规模研究中应用[7]。来自墨西哥的研究人员创造了一种名为胰岛素抵抗代谢评分（Mets-IR）的新工具，用于评估胰岛素敏感性[8]。目前，评估Mets-IR与慢性心力衰竭（CHF）患者不良预后之间的关联研究鲜见报道。因此，本研究旨在评估Mets-IR与CHF患者不良预后之间的关系，以期减少CHF患者不良预后的发生率，为CHF患者个体分层管理提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年1月—2021年1月于郑州大学第二附属医院心血管内科确诊为CHF的313例患者为研究对

象。纳入标准：（1）符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》[9]的诊断标准；（2）年龄≥ 18 岁；（3）临床资料完整。排除标准：（1）无空腹三酰甘油（TG）、空腹血糖（FBG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）者；（2）CHF 急性发作后病情稳定 <1 周者；（3）严重肝肾功能不全者、先天性心脏病或肺源性心脏病者、重症感染者、恶性肿瘤者。本研究经郑州大学第二附属医院医学伦理委员会审查同意（伦审批件号：2023206），CHF 患者均签署知情同意书。

1.2 资料收集

采用本院电子病历系统或电话随访收集研究所需的临床资料，其中病历系统包括住院、急诊及门诊电子病历系统。

1.2.1 临床资料：收集患者性别、年龄、身高、体质量、收缩压（SBP）、舒张压（DBP），且均于首次入院空腹 8~10 h 后采集静脉血，检测 N 末端 B 型钠尿肽前体（NT-proBNP）、血肌酐（Scr）、血尿酸（SUA）、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HDL-C、TG、总胆固醇(TC)等，并计算 BMI 和 Mets-IR。

计算公式：（1）BMI= 体质量（kg）/ 身高 ^{2}（m^2）；（2）Mets-IR=Ln［2 × FBG（mg/dL）+TG（mg/dL）］× BMI（kg/m^2）/Ln［HDL-C（mg/dL）］。

1.2.2 超声心动图测量：测量患者左心室射血分数（LVEF）、左心室舒张末期内径（LVEDD）。

1.2.3 用药情况及心功能分级：包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）/ 血管紧张素受体拮抗剂(ARB)/ 血管紧张素受体 – 脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、降脂药；心功能分级参照美国纽约心脏病学会（New York Heart Association，NYHA）的心功能分级方法[9]。

1.3 随访及分组

采用本院电子病历系统或电话随访收集研究所需要的临床资料，其中病例系统包括住院、急诊及门诊电子病例系统。每 6 个月随访一次，随访截至 2022-12-31，中位随访时间为 25.0（9.0，28.5）个月。本研究的主要终点事件是全因死亡，次要终点事件是因 HF 再入院；对于次要终点，本研究使用随访期间发生的第 1 次因 HF 再入院事件进行分析。根据是否发生全因死亡将患者分为两组：全因死亡组（61 例）和对照组（252 例）。

将 Mets-IR 作为分类变量进行分析，以中位数将 Mets-IR 分为两类：低水平 Mets-IR（Mets-IR<37.28）和高水平 Mets-IR（Mets-IR ≥ 37.28）。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 及 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行统计学分析。采用 K-S 检验进行计量资料的正态性检验，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；非正态计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。不同水平 Mets-IR 患者全因死亡及因 HF 再入院的生存曲线采用 Kaplan-Meier 图和 Log-rank 检验进行分析。将 P<0.05 或具有临床意义的基线变量纳入 Cox 比例风险模型，并在多元模型中测试多重共线性，方差膨胀因子阈值为 <4。应用 Cox 比例风险回归模型分析 Mets-IR 与全因死亡及因 HF 再入院风险的相关性。构建受试者工作特征（ROC）曲线，分析 Mets-IR 对 CHF 患者全因死亡及因 HF 再入院风险的预测价值。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

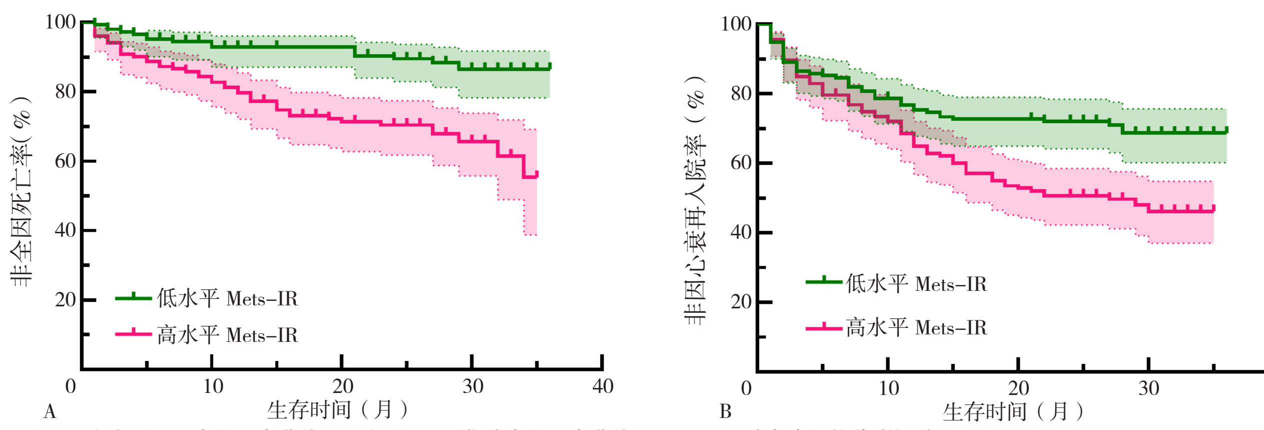
2.1 基本情况

313 例 CHF 患者中男 184 例（58.8%）、女 129 例（41.2%），平均年龄为（68.0 ± 13.3）岁。两组患者性别、入院心率、BMI、SBP、TC、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、Scr、尿素氮（BUN）、血钾（K）、LVEDD、冠心病（CAD）、糖尿病、吸烟史、β 受体阻滞剂、降脂药比较，差异无统计学意义（P>0.05）。全因死亡组患者年龄、FBG、Mets-IR、NT-proBNP、SUA、中性粒细胞计数、红细胞分布宽度（RDW）、心房颤动（AF）、高血压、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、NYHA 分级高于对照组，DBP、TG、HDL-C、LDL-C、白蛋白（ALB）、血红蛋白（HB）、血钠（Na）、LVEF、ACEI/ARB/ARNI 低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），见表 1。

2.2 Mets-IR 与全因死亡及因 HF 再入院风险的相关性

2.2.1 不同水平 Mets-IR 患者全因死亡及因 HF 再入院生存曲线比较：在随访期间，全因死亡 61 例（19.5%），其中低水平 Mets-IR 患者 16 例、高水平 Mets-IR 患者 45 例；至少有 1 次因 HF 再入院 121 例（38.7%），其中低水平 Mets-IR 患者 46 例、高水平 Mets-IR 患者 75 例。生存曲线分析结果显示，高水平 Mets-IR 患者全因死亡率、因 HF 再入院率高于低水平 Mets-IR 患者，差异均有统计学意义（P<0.001），见图 1。

2.2.2 Mets-IR 与全因死亡风险的相关性：以是否出现全因死亡为因变量（赋值：是 =1，否 =0），以 Mets-IR 分类为自变量（赋值：低水平 Mets-IR=0，高水平 Mets-IR=1），在未调整任何变量的情况下，进行单因素 Cox 比例风险回归分析，结果显示，与低水平 Mets-IR 患者相比，高水平 Mets-IR 患者全因死亡风险升高（HR=3.23，95%CI=1.82~5.71，P<0.001）；调整不同混杂因素［年龄、NT-ProBNP、ALB、SUA、中性粒细胞计数、RDW、HB、血 Na、LVEF（赋值均为实测值），



注：A 为全因死亡率的生存曲线，B 为因 HF 再住院率的生存曲线；Mets-IR= 胰岛素抵抗代谢评分。

图 1 不同水平 Mets-IR 患者全因死亡及因 HF 再入院的 Kaplan-Meier 图

Figure 1 The K-M survival curves of Mets-IR with two endpoint

NYHA 分级（赋值：心功能Ⅰ、Ⅱ级 =0，心功能Ⅲ、Ⅳ级 =1），AF、高血压、ACEI/ARB/ARNI、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂（赋值均为是 =1，否 =0）］后，结果显示，与低水平 Mets-IR 患者相比，高水平 Mets-IR 患者全因死亡风险仍升高（*HR*=2.90，95%*CI*=1.51~5.54，*P*=0.001），见表 2。

2.2.3 Mets-IR 与因 HF 再入院风险的相关性：以是否出现因 HF 再入院为因变量（赋值：是 =1，否 =0），以 Mets-IR 分类为自变量（赋值同上），在未调整任何变量的情况下，进行单因素 Cox 比例风险回归分析，结果显示，与低水平 Mets-IR 患者相比，高水平 Mets-IR 患者因 HF 再入院风险升高（*HR*=1.86，95%*CI*=1.29~2.68，*P*=0.001）；调整不同混杂因素［年龄、NT-ProBNP、ALB、SUA、RDW、HB、 血 K、LVEF、LVEDD（赋值均为实测值），NYHA 分级（赋值：心功能Ⅰ、Ⅱ级 =0，心功能Ⅲ、Ⅳ级 =1），AF、CAD、高血压、ACEI/ARB/ARNI、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂（赋值均为是 =1，否 =0）］后，结果显示，与低水平 Mets-IR 患者相比，高水平 Mets-IR 患者因 HF 再入院风险仍升高（*HR*=1.55，95%*CI*=1.04~2.30，*P*=0.030），见表 3。

2.3 Mets-IR 对全因死亡及因 HF 再入院风险的预测价值

绘制 Mets-IR 预测全因死亡及因 HF 再入院风险的 ROC 曲线，结果显示，Mets-IR 预测全因死亡风险的 ROC 曲线下面积（AUC）为 0.68（95%*CI*=0.62~0.75），最佳截断值为 37.19，灵敏度为 75.4%，特异度为 55.6%，见图 2。Mets-IR 预测因 HF 再入院风险的 AUC 为 0.62（95%*CI*=0.55，0.68），最佳截断值为 37.73，灵敏度为 62.0%，特异度为 39.1% 见图 3。

3 讨论

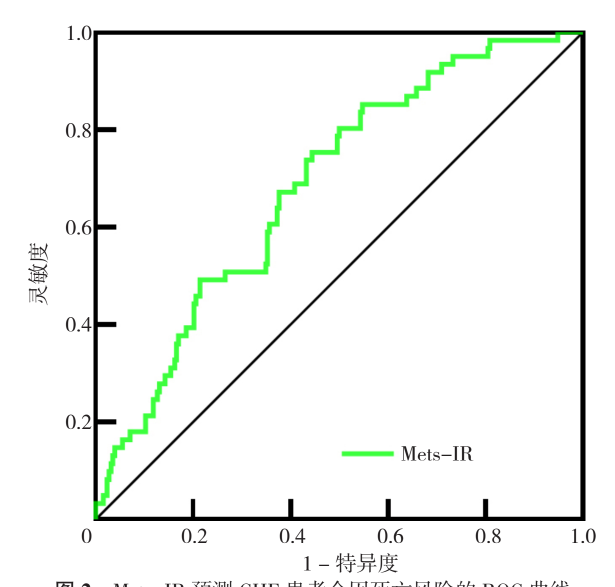


图 2 Mets-IR 预测 CHF 患者全因死亡风险的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve for Mets-IR to predict the Risk of all-cause mortality in CHF

胰岛素抵抗与心血管疾病之间存在密切关联，在多项临床研究中，胰岛素抵抗预测了心血管疾病的发生。Mets-IR 是一个新的 IR 指数，其在检测 IR 方面具有很高的准确性，经血糖 - 高胰岛素钳夹（EHC）验证，AUC 为 0.84（95%*CI*=0.78~0.90）[8]。QIAN 等[10]进行了一项前瞻性队列研究，发现 Mets-IR 与新发 CVD/ 中风 / 心脏病的风险呈显著正相关，并且这种关联与年龄、性别、吸烟、饮酒史和睡眠持续时间无关。HAN 等[11]发现 Mets-IR 水平与日本正常血糖个体的高血压前期或高血压呈正相关。在一项对无糖尿病韩国成年人的纵向队列研究中，发现 Mets-IR 升高与新发缺血性心脏病（IHD）发病率呈正相关[12]。一项针对 1 187 例既往无 HF 的瑞典患者的研究发现，IR 预测 HF 的发展与所有已确定的危险因素无关，包括糖尿病本身[13]。然而，据我们所知，没有研究评估 Mets-IR 与 CHF 患

者不良预后之间的关联。因此，本研究旨在评估 Mets-IR 与 CHF 患者不良预后之间的关系，早期识别高危患者以实施不同强度的个体化干预，以减轻其日益增长的负担。

本研究结果显示，Mets-IR 与 CHF 患者不良预后风险之间存在有利联系的趋势，这一结果与早期的研究一致。稳态模型评估 - 胰岛素抵抗（HOMA-IR）、三酰甘油葡萄糖（TyG）指数也是评估胰岛素敏感性的可靠替代指标，一项对 156 例因急性 HF 住院且无糖尿病的患者进行的前瞻性研究证实 HOMA-IR 指数是急性 HF 患者 90 d 后死亡和再入院的合并事件的预测因子[14]。另有既往研究指出，TyG 指数与 HF 患者的不良临床结局相关[15]。与他们不同的是，我们使用了 Mets-IR 这种新的胰岛素抵抗指数，有研究表明，Mets-IR 比非胰

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

组别	例数	年龄[M(P_{25}，P_{75})，岁]	性别[例(%)] 女	男	入院心率[M(P_{25}，P_{75})，次/min]	BMI[M(P_{25}，P_{75})，kg/m²]	SBP($\bar{x}\pm s$，mmHg)	DBP[M(P_{25}，P_{75})，mmHg]	FBG[M(P_{25}，P_{75})，mmol/L]	TG[M(P_{25}，P_{75})，mmol/L]
对照组	252	67.0(57.0，76.0)	102(40.5)	150(59.5)	74.0(68.0，83.8)	23.9(22.0，26.4)	126±18	75(68，85)	5.1(4.6，5.9)	1.2(0.9，1.5)
全因死亡组	61	78.0(68.0，84.5)	27(44.3)	34(55.7)	80.0(66.5，90.0)	25.3(22.2，28.1)	127±19	74(66，82)	5.5(4.6，8.4)	1.0(0.8，1.3)
检验统计量值		5.255	0.291[a]		1.521	2.418	0.285[b]	1.041	1.983	2.162
P 值		<0.001	0.590		0.128	0.298	0.776	0.016	0.047	0.031

组别	HDL-C[M(P_{25}，P_{75})，mmol/L]	TC[M(P_{25}，P_{75})，mmol/L]	LDL-C[M(P_{25}，P_{75})，mmol/L]	Mets-IR[M(P_{25}，P_{75})]	NT-proBNP[M(P_{25}，P_{75})，pg/mL]	ALB[M(P_{25}，P_{75})，g/L]	AST[M(P_{25}，P_{75})，U/L]	ALT[M(P_{25}，P_{75})，U/L]	Scr[M(P_{25}，P_{75})，umol/L]	BUN[M(P_{25}，P_{75})，mmol/L]
对照组	1.0(0.9，1.3)	3.4(3.0，4.1)	2.2(1.6，2.7)	36.4(33.2，41.3)	2 715(1 642，6 250)	40.6(37.7，43.6)	24.0(18.0，33.8)	22.0(15.0，34.8)	82.0(67.3，98.8)	6.4(5.2，8.5)
全因死亡组	0.9(0.7，1.1)	3.3(2.8，4.1)	1.9(1.5，2.5)	40.8(36.8，45.8)	5 412(2 710，1 335)	37.0(32.8，40.0)	28.0(17.5，39.5)	24.0(11.5，37.0)	85.0(70.0，105.0)	7.1(5.3，8.5)
检验统计量值	3.722	0.957	1.995	4.468	3.737	5.685	1.304	0.146	0.994	0.48
P 值	<0.001	0.339	0.046	<0.001	<0.001	<0.001	0.192	0.884	0.320	0.631

组别	SUA[M(P_{25}，P_{75})，umol/L]	中性粒细胞计数[M(P_{25}，P_{75})，×109/L]	RDW[M(P_{25}，P_{75})，%]	HB[M(P_{25}，P_{75})，g/L]	血 Na[M(P_{25}，P_{75})，mmol/L]	血 K[M(P_{25}，P_{75})，mmol/L]	LVEF[M(P_{25}，P_{75})，%]	LVEDD[M(P_{25}，P_{75})，mm]	AF[例(%)] 无	有
对照组	361.0(289.5，457.8)	4.3(3.4，5.6)	13.3(12.7，14.3)	126.0(113.0，139.8)	139.0(137.0，141.0)	4.2(3.8，4.5)	48.0(40.3，56.0)	49.0(44.0，57.0)	191(75.8)	61(24.2)
全因死亡组	403.0(319.0，559.5)	5.0(3.9，7.2)	13.9(13.2，15.4)	117.0(96.0，134.5)	138.0(134.0，140.5)	4.2(3.7，4.6)	41.0(37.0，45.0)	52.0(43.5，60.5)	36(59.0)	25(41.0)
检验统计量值	2.236	2.117	4.051	2.767	2.899	0.142	5.438	1.012	6.937[a]	
P 值	0.025	0.034	<0.001	0.006	0.004	0.887	<0.001	0.311	0.008	

组别	CAD[例(%)] 无	有	糖尿病[例(%)] 无	有	高血压[例(%)] 无	有	吸烟史[例(%)] 无	有	ACEI/ARB/ARNI[例(%)] 无	有
对照组	111(44.0)	141(56.0)	186(73.8)	66(26.2)	129(51.2)	123(48.8)	175(69.4)	77(30.6)	84(33.3)	168(66.7)
全因死亡组	24(39.3)	37(60.7)	43(70.5)	18(29.5)	21(34.4)	40(65.6)	45(73.8)	16(26.2)	32(52.5)	29(47.5)
检验统计量值	0.443[a]		0.275[a]		5.530[a]		0.440[a]		7.702[a]	
P 值	0.506		0.600		0.019		0.507		0.006	

组别	β 受体阻滞剂[例(%)] 无	有	利尿剂[例(%)] 无	有	醛固酮受体拮抗剂[例(%)] 无	有	降脂药[例(%)] 无	有	NYHA 分级[例(%)] Ⅰ、Ⅱ级	Ⅲ、Ⅳ级
对照组	46(18.3)	206(81.7)	47(18.7)	205(81.3)	94(37.3)	158(62.7)	69(27.4)	183(72.6)	69(27.4)	183(72.6)
全因死亡组	12(19.7)	49(80.3)	2(3.3)	59(96.7)	11(18.0)	50(82.0)	22(36.1)	39(63.9)	5(8.2)	56(91.8)
检验统计量值	0.065[a]		8.789[a]		8.180[a]		1.796[a]		10.012[a]	
P 值	0.798		0.003		0.004		0.180		0.002	

注：SBP= 收缩压，DBP= 舒张压，FBG= 空腹血糖，TG= 三酰甘油，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇，TC= 总胆固醇，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，Mets-IR= 胰岛素抵抗代谢评分，NT-ProBNP=N 末端 B 型钠尿肽前体，ALB= 白蛋白，AST= 天门冬氨酸氨基转移酶，ALT= 丙氨酸氨基转移酶，Scr= 血肌酐，BUN= 尿素氮，SUA= 血尿酸，RDW= 红细胞分布宽度，HB= 血红蛋白，Na= 钠，K= 钾，LVEF= 左心室射血分数，LVEDD= 左心室舒张末期内径，AF= 心房颤动，CAD= 冠心病，ACEI= 血管紧张素转化酶抑制剂，ARB= 血管紧张素受体拮抗剂，ARNI= 血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂，NYHA= 纽约心脏病学会心功能分级；[a] 表示 χ^2 值，[b] 表示 t 值，余检验统计量表示 Z 值；1 mmHg=0.133 kPa。



表 2 Mets-IR 影响全因死亡风险的 Cox 比例风险回归分析

Table 2 Cox proportional risk regression analysis of Mets-IR affecting the risk of all-cause mortality

变量	未调整模型		模型 1		模型 2		模型 3		模型 4	
	HR（95%*CI*）	*P* 值	*HR*（95%*CI*）	*P* 值	*HR*（95%*CI*）	*P* 值	*HR*（95%*CI*）	*P* 值	*HR*（95%*CI*）	*P* 值
Mets-IR 分类（以低水平 Mets-IR 为参照）										
高水平 Mets-IR	3.23（1.82~5.71）	<0.001	3.19（1.80~5.65）	<0.001	2.74（1.50~5.02）	0.001	2.83（1.50~5.35）	0.001	2.90（1.51~5.54）	0.001

注：模型 1 调整了年龄；模型 2 调整了模型 1 中的混杂因素和 NT-ProBNP、ALB、SUA、中性粒细胞计数、RDW、HB、血 Na、LVEF；模型 3 调整了模型 2 中的混杂因素和 NYHA 分级、AF、高血压；模型 4 调整了模型 3 中的混杂因素和 ACEI/ARB/ARNI、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂。

表 3 Mets-IR 影响因 HF 再入院风险的 Cox 比例风险回归分析

Table 3 Cox proportional risk regression analysis of Mets-IR affecting the risk of Readmission for HF

变量	未调整模型		模型 1		模型 2		模型 3		模型 4	
	HR（95%*CI*）	*P* 值	*HR*（95%*CI*）	*P* 值	*HR*（95%*CI*）	*P* 值	*HR*（95%*CI*）	*P* 值	*HR*（95%*CI*）	*P* 值
Mets-IR 分类（以低水平 Mets-IR 为参照）										
高水平 Mets-IR	1.86（1.29~2.68）	0.001	1.87（1.29~2.70）	0.001	1.68（1.15~2.44）	0.007	1.56（1.06~2.30）	0.025	1.55（1.04~2.30）	0.030

注：模型 1 调整了年龄；模型 2 调整了模型 1 中的混杂因素和 NT-ProBNP、ALB、SUA、中性粒细胞计数、RDW、HB、血 K、LVEF、LVEDD；模型 3 调整了模型 2 中的混杂因素和 NYHA 分级、AF、CAD、高血压；模型 4 调整了模型 3 中的混杂因素和 ACEI/ARB/ARNI、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂。

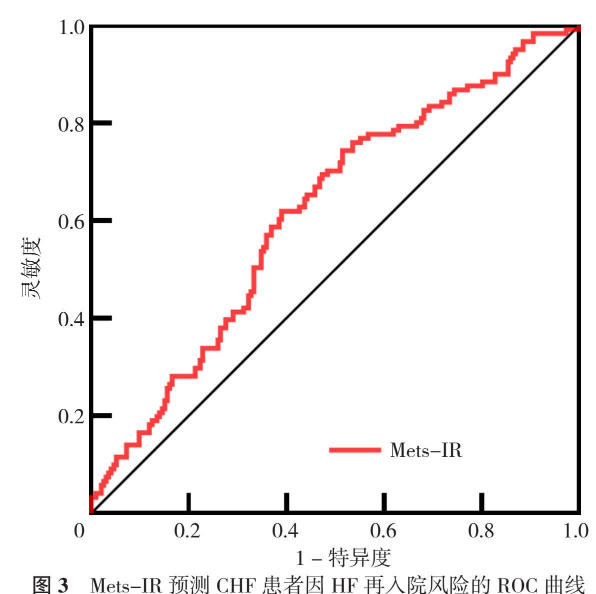


图 3 Mets-IR 预测 CHF 患者因 HF 再入院风险的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve for Mets-IR to predict the Risk of Readmission for HF in CHF

岛素 IR 指数，如 TG/ 高密度脂蛋白（HDL）和 TyG 指数具有更好的诊断效果[8]。ZHANG 等[16]进行的一项回顾性队列研究评估了 Mets-IR 是否是缺血性心肌病合并糖尿病患者出现不良结局的预测因子，研究表明，随访期间发生不良结局的风险比随着 Mets-IR 的四分位数的增加而增加，即使在调整了 HF 的一般危险因素后也是如此。同样的，在我们的研究中，出现全因死亡或因心衰再入院组的患者的 Mets-IR 也明显高于对照组患者且差异有统计学意义。既往研究表明，患有 IR 的 HF 患者比没有 IR 的患者左心室功能障碍更严重，死亡率更高[16]。我们的研究结果显示，年龄、SUA、RDW、LVEF、LVEDD 是 CHF 患者出现全因死亡或因心衰再入院的独立危险因素，这与既往研究结果一致[17-18]。

本研究结果表明，Mets-IR 是预测 CHF 患者全因死亡及因 HF 再入院风险的潜在独立指标，即便调整了基线信息及 HF 的危险因素后也是如此。在心血管疾病患者中，由于糖尿病和高脂血症，使用 Mets-IR 可能会受到一定程度的影响，应控制好这些因素，以证明其作为生物标志物的价值，因此在未来的研究中，评估 Mets-IR 在心血管疾病进展和随访中的平均变化是有必要的，以及针对 Mets-IR 的治疗在心血管疾病患者中的潜在获益也需要更深入的验证。此外，未来的 HF 预后模型也可以尝试加入 Mets-IR 来进行综合评价。最后，Mets-IR 在不同类型心血管疾病中的病理作用仍需进一步研究。

虽然 HF 与 IR 之间的病理生理学机制还需要进一步研究，但 IR 导致 HF 患者不良预后的潜在机制可能包括以下几点。首先，在 IR 条件下，心肌利用游离脂肪酸，减少了葡萄糖的摄取和氧化，导致糖脂代谢紊乱，诱导免疫细胞浸润脂肪组织和巨噬细胞活化并诱发慢性炎症，导致心肌对损伤的反应减低，这也增加了患心血管疾病的风险[19]。此外，IR 会改变全身神经体液环境，导致心脏新陈代谢和信号通路发生变化，影响心血管系统，参与 CVD 的发展[5]。IR 导致肾素 - 血管紧张素 Ⅱ - 醛固酮系统（RAAS）和交感神经系统（SNS）的激活，导致活性氧和氧化应激的产生增加，这反过来又导致 IR 和血管功能受损[20]。IR 导致钙信号传导受损，

导致心肌收缩力受损，心脏能量效率降低，心肌细胞死亡和心脏纤维化[21]。其次，IR 导致亚细胞成分异常，包括氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激等[22]。同时，HF 可能导致心肌和全身 IR，形成恶性循环[23]。

4 小结

本研究建立了包含 Mets-IR 的预测模型，证实了其对 CHF 患者不良预后的显著预测价值。HF 患者管理的复杂性及医疗花费不断增大驱动我们找到对患者风险分层和预后有用的标志物，而 Mets-IR 在临床实践中比较容易获得。因此，可以在患者管理过程中进行常规监测并对高危患者进行早期干预，改善患者预后。本研究存在一定的局限性。首先，这是一项回顾性研究，Mets-IR 与 CHF 患者不良预后之间的因果关系需要通过大样本多中心前瞻性研究进一步确认。其次，由于 Mets-IR 仅在入院时进行评估，没有进行动态监测，因此无法评估降低 Mets-IR 是否会改善患者预后。最后，尽管我们在多变量分析中纳入了尽可能多的临床相关变量，但潜在的混杂因素可能仍然存在。

综上所述，Mets-IR 水平升高可能会增加 CHF 患者的全因死亡及因 HF 再入院风险，可作为 CHF 患者全因死亡及因 HF 再入院风险的预测因子，与 CHF 患者的不良预后独立相关，有望成为 CHF 患者预后不良的风险分层工具。

作者贡献：阴秋果提出主要研究目标，负责研究的构思与设计，研究的实施，并撰写论文；阴秋果、秦欣童、张议丹、姜鹏负责数据收集与整理；阴秋果、郭平、贾兴泰负责对文章的修订；简立国负责对研究过程的质量控制和审查，全面协调文章进展。

本文无利益冲突。

阴秋果：https://orcid.org/0009-0008-2746-6798

参考文献

[1] ROGER V L. Epidemiology of heart failure [J]. Circ Res，2013，113（6）：646-659. DOI：10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.

[2] WANG J J，SARNOLA K，RUOTSALAINEN S，et al. The metabolic syndrome predicts incident congestive heart failure：a 20-year follow-up study of elderly Finns [J]. Atherosclerosis，2010，210（1）：237-242. DOI：10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.042.

[3] GUDENKAUF B，SHAYA G，MUKHERJEE M，et al. Insulin resistance is associated with subclinical myocardial dysfunction and reduced functional capacity in heart failure with preserved ejection fraction [J]. J Cardiol，2024，83（2）：100-104. DOI：10.1016/j.jjcc.2023.06.008.

[4] PAOLILLO S，RENGO G，PELLEGRINO T，et al. Insulin resistance is associated with impaired cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging，2015，16（10）：1148-1153. DOI：10.1093/ehjci/jev061.

[5] WITTELES R M，FOWLER M B. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence，mechanisms，and treatment options [J]. J Am Coll Cardiol，2008，51（2）：93-102. DOI：10.1016/j.jacc.2007.10.021.

[6] SARTORI M，CEOLOTTO G，PAPPARELLA I，et al. Effects of angiotensin II and insulin on ERK1/2 activation in fibroblasts from hypertensive patients [J]. Am J Hypertens，2004，17（7）：604-610. DOI：10.1016/j.amjhyper.2004.02.017.

[7] MUNIYAPPA R，LEE S，CHEN H，et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo：advantages，limitations，and appropriate usage [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab，2008，294（1）：E15-26. DOI：10.1152/ajpendo.00645.2007.

[8] BELLO-CHAVOLLA O Y，ALMEDA-VALDES P，GOMEZ-VELASCO D，et al. METS-IR，a novel score to evaluate insulin sensitivity，is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes [J]. Eur J Endocrinol，2018，178（5）：533-544. DOI：10.1530/EJE-17-0883.

[9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组，中国医师协会心力衰竭专业委员会，中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志，2018，46（10）：760-789. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.

[10] QIAN T M，SHENG X M，SHEN P Y，et al. Mets-IR as a predictor of cardiovascular events in the middle-aged and elderly population and mediator role of blood lipids [J]. Front Endocrinol，2023，14：1224967. DOI：10.3389/fendo.2023.1224967.

[11] HAN K Y，GU J N，WANG Z S，et al. Association between METS-IR and prehypertension or hypertension among normoglycemia subjects in Japan：a retrospective study [J]. Front Endocrinol，2022，13：851338. DOI：10.3389/fendo.2022.851338.

[12] YOON J，JUNG D，LEE Y，et al. The metabolic score for insulin resistance （METS-IR） as a predictor of incident ischemic heart disease：a longitudinal study among Korean without diabetes [J]. J Pers Med，2021，11（8）：742. DOI：10.3390/jpm11080742.

[13] INGELSSON E，SUNDSTRÖM J，ARNLÖV J，et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure [J]. JAMA，2005，294（3）：334-341. DOI：10.1001/jama.294.3.334.

[14] CASTILLO COSTA Y，MAURO V，FAIRMAN E，et al. Prognostic value of insulin resistance assessed by HOMA-IR in non-diabetic patients with decompensated heart failure [J]. Curr Probl Cardiol，2023，48（6）：101112. DOI：10.1016/j.cpcardiol.2022.101112.

[15] ZHAO Q，ZHANG T Y，CHENG Y J，et al. Impacts of triglyceride-glucose index on prognosis of patients with type 2 diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome：results from an observational cohort study in China [J]. Cardiovasc Diabetol，2020，19（1）：108. DOI：10.1186/s12933-020-01086-5.

[16] ZHANG X H，LIU F，LI W L，et al. Metabolic score for insulin resistance（METS-IR）predicts adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy [J]. Diabetes Metab Syndr Obes，2023，16：1283-1295. DOI：10.2147/DMSO.S404878.



[17] SZLACHETA P, MALINOWSKA-BOROWSKA J, NOWAK J U, et al. Long-term prognostic scores may underestimate the risk of death in patients with heart failure with reduced ejection fraction in whom red cell distribution width is elevated [J] . Pol Arch Intern Med, 2023, 133 (11) : 16494. DOI: 10.20452/pamw.16494.

[18] LOU B W, WU H Y, OTT H, et al. Increased circulating uric acid aggravates heart failure via impaired fatty acid metabolism [J] . J Transl Med, 2023, 21 (1) : 199. DOI: 10.1186/s12967-023-04050-5.

[19] NISHIDA K, OTSU K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy [J] . Cardiovasc Res, 2017, 113 (4) : 389-398. DOI: 10.1093/cvr/cvx012.

[20] RIEHLE C, ABEL E D. Insulin signaling and heart failure [J] . Circ Res, 2016, 118 (7) : 1151-1169. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306206.

[21] LASTRA G, DHUPER S, JOHNSON M S, et al. Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system [J] . Nat Rev Cardiol, 2010, 7 (10) : 577-584. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.123.

[22] AROOR A R, MANDAVIA C H, SOWERS J R. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms [J] . Heart Fail Clin, 2012, 8 (4) : 609-617. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.06.005.

[23] SWAN J W, ANKER S D, WALTON C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure [J] . J Am Coll Cardiol, 1997, 30 (2) : 527-532. DOI: 10.1016/s0735-1097 (97) 00185-x.

（收稿日期：2024-01-17；修回日期：2024-02-28）

（本文编辑：康艳辉）